

RESUMEN PONENCIA

Casos clínicos de infectología en la consulta de Atención primaria

La incertidumbre de la infección respiratoria baja reto diagnóstico y etiológico: Más allá del tracto respiratorio/Cuestionando el paradigma de la “walking pneumoniae”

AUTOR/A: **Josefa Ares Alvarez.**

CENTRO: Centro de salud de Bueu. Pontevedra

El objetivo fundamental de los casos clínicos que se van a exponer es describir las dificultades en el manejo diagnóstico, clínico y terapéutico del paciente con una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en la práctica clínica diaria desde una consulta de Atención Primaria. Un primer reto se plantea ya a la hora de diferenciar entre neumonía y otras infecciones de vías respiratorias bajas (traqueobronquitis, bronquitis). La dificultad que entraña esta diferenciación desde el punto de vista clínico, sobre todo en los niños de menor edad, lactantes principalmente, hace que en muchos trabajos y revisiones se utilicen casi indistintamente los conceptos de infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) y neumonía.

El propósito central, dentro de esta patología, será profundizar en las NAC atípicas (“walking pneumoniae”). Diferentes aspectos ocasionan una importante inseguridad en el diagnóstico clínico, etiológico y en la selección del tratamiento empírico de las NAC atípicas (Blyth C et al 2018) que justifican profundizar en su conocimiento y manejo:

- Estudios recientes sobre etiología de la NAC, en un contexto de amplia cobertura con la vacuna antineumocócica conjugada (VNC 13), encontraron una amplia presencia de virus respiratorios y *M. pneumoniae* en niños (Jain S. et al. 2015, Estudio EPIC; Berg S. et al. 2016).

- La falta de pruebas diagnósticas rápidas y fiables para la neumonía bacteriana y las características clínicas inespecíficas de la neumonía atípica en niños, no permite iniciar un tratamiento dirigido (Basnayake, T et al 2015).

- Las pruebas y test diagnósticos frente al *M. pneumoniae* actuales no permiten diferenciar claramente infección aguda/estado de portador (Spuesens E et al. 2014).

- La importancia y frecuencia de las co-infecciones dificultan conocer el papel de cada uno de los agentes identificados (Jain S et al. 2015. Estudio EPIC).

- Diferentes estudios, en relación a la eficacia de los antibióticos prescritos, encuentran que una subpoblación de niños con neumonía, probablemente causada por bacterias atípicas, puede beneficiarse de la monoterapia con macrólidos. Sin embargo, muchos niños de esta edad pueden tener una neumonía que se resolvería sin tratamiento antibiótico. (Gardiner SJ. et al 2015; Spuensens E. et al 2014)

- Diferentes trabajos muestran datos contradictorios sobre el verdadero papel del *M. pneumoniae* en la NAC pediátrica.(Spuensens E. et al. 2013; Meyer PM. et al. 2014)

- Las directrices actuales de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Americana para niños y adolescentes con NAC, recomiendan la amoxicilina para la NAC leve a moderada y, la ampicilina o la bencilpenicilina, para los niños con enfermedad más grave, relegando los macrólidos como alternativa para casos muy concretos. Sin embargo, a pesar de las de estas limitaciones, los macrólidos se siguen recetando ampliamente, se estima que entre el 35%- 42% de todas las NAC en niños (Blyth CC et al 2017).

- Es un hecho que a pesar de las recomendaciones en contra, los antibióticos macrólidos, eritromicina, claritromicina y azitromicina, se prescriben con frecuencia a niños con infección respiratoria aguda inferior. Este uso generalizado ha conducido a un considerable aumento de la resistencia, tanto del *S. pneumoniae* como del *M. pneumoniae*, a los macrólidos (Cao B. et al. 2017). Esto obliga a buscar una estrategia, lo más segura posible en el desafío diario, para garantizar que no se traten aquellos pacientes con pocas posibilidades de beneficiarse del mismo, mientras que los que requieran antibióticos reciban la clase adecuada, en el momento adecuado, con la dosis correcta y durante el período adecuado. Esta tarea se hace considerablemente más difícil desde la consulta de Atención Primaria.

¿Qué papel representan las bacterias atípicas en las infecciones del tracto respiratorio inferior en los niños?

M. pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila* se asocian generalmente con una infección respiratoria leve a moderada pero también pueden producir neumonías graves.

Varios estudios recientes han resaltado un incremento de la importancia del *M. pneumoniae* como agente etiológico especialmente en niños menores de 5 años (Defilippi A. et al. 2008, Eurosurveillance 2012, Inchley C et al. 2017, Aguilera-Alonso D et al. 2018). Este cambio en la epidemiología de la NAC se atribuye a la vacunación universal en países desarrollados frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y más recientemente con la vacuna frente a *S. pneumoniae*, primero 7 y actualmente 13 valente.

Desde el año 2000, los estudios publicados en los que se estudia específicamente la NAC por *M. pneumoniae* en niños ingresados, como la Guía para el manejo de las NAC de la British Thoracic Society 2011, muestran un aumento considerable, con tasas de detección del 27-36%. En esta guía se alerta sobre los sesgos que pueden contribuir a este incremento y a las diferencias en cuanto a la gravedad atribuible a la NAC atípica: en el contexto hospitalario por el fracaso del tratamiento con antibióticos betalactámicos de forma ambulatoria y en atención primaria por sintomatología menos grave y por lo tanto con menos probabilidades de remitirse al hospital.

En una revisión sistemática Cochrane 2012 se recoge que el *M. pneumoniae* es una causa importante de ITRI adquirida en la comunidad, destacando su implicación en menores de 5 años. Las manifestaciones pulmonares suelen ser traqueobronquitis o neumonías, y pueden complicarse con derrame pleural, absceso pulmonar, neumotórax, bronquiectasia y síndrome de dificultad respiratoria. Así mismo está relacionada con episodios de sibilancias en pacientes asmáticos y no asmáticos.

¿Qué es la neumonía atípica? Definiendo conceptos

La neumonía es una enfermedad del sistema respiratorio que se caracteriza por la inflamación de los espacios alveolares de los pulmones impidiendo el intercambio gaseoso adecuado para una correcta oxigenación de la sangre y los tejidos. Puede ser causada por microorganismos, sustancias irritantes y causas atípicas.

La NAC, engloba a aquellas infecciones del parénquima pulmonar/tracto respiratorio inferior que se desarrollan en el seno de la población general no hospitalizada, no inmunodeprimida, que conviven en una determinada comunidad, separándolas de aquellas causadas por microorganismos prevalentes del ámbito hospitalario

La NAC atípica es la neumonía cuya causa son las bacterias "atípicas", *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *K. trachomatis*, *Legionella pneumophila* y virus. Estos últimos y el *M. pneumoniae* son los más frecuentemente implicados en los niños. Sin embargo, la importancia de detectar patógenos "atípicos", incluyendo *M. pneumoniae*, en los niños, sigue siendo un tema de debate y controvertido.

El *M. pneumoniae* puede provocar infecciones del tracto respiratorio bajo y alto y pueden ocurrir de forma epidémica y endémica. Las infecciones ocurren en todo el mundo, en cualquier estación, clima y en todos los entornos geográficos. Informes del ECDC han publicado brotes comunitarios e institucionales en Dinamarca, Inglaterra y Gales, Finlandia, Francia, Italia, Holanda y Escocia en el otoño e invierno de 2011

Durante los períodos de endemidad puede ser responsable del 4% al 8% de todas las NAC y alcanzar el 20%-40% durante los períodos epidémicos, y hasta el 70% en poblaciones cerradas. Los picos epidémicos se producen cada 4-7 años.

Suelen producirse durante el verano y hasta el final del otoño. En estudios familiares, alrededor del 30% de los contactos del núcleo familiar desarrollan neumonía. Sin embargo, es probable que no se detecten brotes de enfermedad debido a la naturaleza relativamente leve de muchas infecciones por *M. pneumoniae*, a la similitud en la presentación por otras causas de neumonía y a la falta de pruebas de diagnóstico fiables para confirmar el diagnóstico microbiológico.

M. pneumoniae es transmisible por gotitas respiratorias durante el contacto directo con una persona sintomática. Son extremadamente susceptibles a la desecación, hecho que tiene un gran impacto en la necesidad de un manejo adecuado de las muestras y la necesidad del contacto cercano para la transmisión de la infección de persona a persona por gotitas aerotransportadas.

Durante los períodos endémicos, la infectividad del patógeno es baja debido al aumento de la inmunidad después de una epidemia reciente. Durante las epidemias, la infectividad es alta debido a que muchos individuos son susceptibles, generalmente los niños más pequeños nacidos después o no expuestos durante la última epidemia.

La edad en la primera infección está relacionada con la infectividad, y la media de edad de las personas infectadas disminuye durante una epidemia. Esto tiene implicaciones en los estudios de prevalencia e incidencia de la infección que variará en función del período en el que se realice el estudio.

¿Son los síntomas y signos clínicos fiables para sospechar una NAC por *M. pneumoniae*?

La infección por el *M. pneumoniae* tiene un período de incubación que suele durar de 2 a 3 semanas (rango de 1 a 4 semanas). La presentación clínica es a menudo subaguda y frecuentemente indolente, con escasa afectación del estado general, malestar general, fiebre de bajo grado, cefalea y tos, y en niños menores de cinco años, coriza y sibilancias. La tos seca, es el síntoma predominante y se suele acompañar de fiebre, rinitis, faringitis, otalgia y/o miringitis, y diversas manifestaciones no respiratorias (por ejemplo mialgias, diarrea).

Aunque la traqueobronquitis es la manifestación clínica más común, la neumonía es la más importante. La infección es generalmente leve y autolimitada, pero los pacientes de todas las edades pueden desarrollar una enfermedad grave o extrapulmonar y el 1-5% puede requerir hospitalización

Las manifestaciones no respiratorias que se presentan con mayor frecuencia afectan al sistema nervioso central (SNC), incluyendo encefalitis, parálisis de los nervios craneales y a la piel, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura anafilactoide; además de otras a nivel hematológico y cardíaco. Estas manifestaciones pueden estar más relacionados con mecanismos inmunológicos que con la acción directa de estos microorganismos.

Ninguno de los síntomas o signos clínicos, por separado o en conjunto, son patognomónicos, ni tienen un valor diagnóstico suficiente, y son indistinguibles de los que se presentan en ITRI/NAC de otras etiologías, tanto víricas como por otras bacterias. Aunque anteriormente se describió un síndrome clínico que se consideró característico de las infecciones por *M. pneumoniae* (la "neumonía ambulante"), una revisión de Cochrane 2012, no reveló síntomas y signos clínicos específicos de *M. pneumoniae*

¿De qué métodos clínicos, analíticos o de imagen se dispone para definir y diagnosticar una neumonía por *M. pneumoniae*?

No hay duda de que nuestro enfoque empírico actual, para el tratamiento de la NAC, conlleva a un tratamiento excesivo con antibióticos y en ocasiones con resultados adversos debidos a patógenos inesperados. Por lo tanto, pasar a un enfoque centrado y dirigido a los patógenos debería conducir a mejores resultados para el paciente. Esto permitiría un tratamiento eficaz desde el punto de vista de la efectividad clínica y un uso restrictivo y responsable de antibióticos. Sin embargo, no es posible predecir la etiología únicamente sobre la base de los hallazgos clínicos y de laboratorio iniciales. Por ello, las pruebas microbiológicas siguen siendo necesarias para identificar el patógeno y optimizar el tratamiento.

Hallazgos de laboratorio: Alrededor de un tercio de las personas con infecciones del tracto respiratorio inferior por *M. pneumoniae* pueden tener leucocitosis. Se puede observar un mayor número de linfocitos y monocitos y una trombocitosis que es más frecuente en la edad preescolar.

Así mismo se pueden encontrar elevaciones moderadas de la VSG y la proteína C reactiva, y la procalcitonina suele ser menor de 0,5 g/dl.

La tinción de Gram del esputo puede mostrar células mononucleares o neutrófilos y flora normal. No hay alteraciones hepáticas o renales típicas de infección por *M. pneumoniae*, aunque pueden presentar anemia hemolítica.

Pruebas microbiológicas: Lamentablemente, hasta la fecha, las pruebas microbiológicas existentes no han logrado satisfacer las necesidades clínicas en relación a la velocidad, precisión y facilidad de uso, y esto se hace más patente en el nivel de Atención Primaria.

El diagnóstico actual de infecciones por *M. pneumoniae* se basa en la detección de anticuerpos séricos contra *M. pneumoniae* o ADN bacteriano en muestras del tracto respiratorio superior (TRS). La serología es la técnica más ampliamente utilizada y más accesible desde Atención Primaria. El suero es fácil de recolectar, almacenar y enviar, pero para un diagnóstico inequívoco, se necesitan muestras de fase aguda y convaleciente, lo que supone una demora en los resultados que dificulta su utilidad para iniciar un tratamiento dirigido y precoz.

Resulta una herramienta epidemiológica de mayor utilidad en circunstancias donde la probabilidad de enfermedad por *M. pneumoniae* es alta, pero es menos adecuada para la evaluación de pacientes individuales y sobre todo en situaciones de baja endemicidad.

Las pruebas de serología de *Mycoplasma* comerciales más utilizadas son las técnicas de enzoinmunoanálisis (EIA). Existen presentaciones en soporte de membrana que permiten detectar tanto IgG como IgM y que han demostrado tener una sensibilidad y una especificidad buenas. En cualquier caso, para alcanzar una buena sensibilidad diagnóstica con las técnicas de EIA, sigue siendo necesario disponer de una muestra de suero del período de convalecencia, sobre todo en niños mayores o adultos. En niños pequeños, sin embargo, la detección de IgM e IgG permiten el diagnóstico de la primera infección ya en el momento de la consulta. Únicamente en casos seleccionados será necesario esperar 2-3 semanas para observar una seroconversión o un incremento significativo del título de anticuerpos.

Desde finales de la década de 1980, las técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos se han convertido en los métodos de diagnóstico de elección para la detección de *M.*

pneumoniae. Varios kits de amplificación de ADN se comercializan en formatos monoplex y multiplex. Los métodos moleculares tienen una sensibilidad analítica y clínica superior, en la mayoría de los casos, sobre los métodos serológicos. Las PCR en tiempo real y la técnica LAMP (Amplificación Isotérmica Mediada por Lazo), acortan los plazos de espera permitiendo un diagnóstico más rápido y son técnicamente más sencillas de realizar, aunque por el momento escasamente accesibles.

Sin embargo, la posibilidad de convertirse en un portador asintomático, tras semanas a meses de pasada la infección, ocasiona un nuevo obstáculo para el diagnóstico de enfermedad por *M. pneumoniae*. Estudios epidemiológicos recientes detectan altas tasas de niños sanos con *M. pneumoniae* en el tracto respiratorio superior y la PCR o la serología no pueden discriminar entre la infección aguda y el estado de portador (Meyer et al 2014; Spuensens et al 2013).

Pruebas de imagen: La radiografía de tórax, de uso controvertido para el diagnóstico de neumonía no complicada y desde un contexto ambulatorio, no permite tampoco hacer un diagnóstico etiológico. La neumonía atípica primaria debida a *M. pneumoniae* puede ser extremadamente variable e imitar muchas enfermedades pulmonares. La respuesta inflamatoria se puede manifestar radiográficamente como: Infiltrados difusos reticulares o reticulonodulares de bronconeumonía, perihiliares o de lóbulos inferiores, puede aparecer como condensaciones alveolares uni o bilaterales, atelectasias o nódulos centrolobulares y engrosamiento del paquete broncovascular. Generalmente unilateral, aunque la afectación bilateral puede ocurrir en el 20% de los casos

En resumen, no hay hallazgos clínicos, bioquímicos o radiológicos que sean patognomónicos o específicos para una ITRI por *M. pneumoniae*. La escasa especificidad radiológica y de la analítica convencional, el resultado tardío de las pruebas serológicas y el coste y el alcance muy limitado de las pruebas microbiológicas más recientes, hacen que la terapia empírica basada en el conocimiento de los datos epidemiológicos locales siga siendo el estándar de diagnóstico.

¿Cuál debe de ser el enfoque terapéutico?

Como se señaló anteriormente, los médicos se enfrentan con serias dificultades para identificar con precisión la etiología específica de la NAC, lo que da como resultado una variabilidad significativa en las prácticas de prescripción.

Serán pues, diferentes factores individuales y el contexto clínico y epidemiológico quienes permitirán un acercamiento etiológico y una actitud terapéutica determinada. El primer factor a tener en cuenta será la edad del paciente que junto con los síntomas y signos clínicos, con o sin hallazgos radiológicos, facilitarán reconocer la necesidad de iniciar un tratamiento, qué tratamiento y según la gravedad del cuadro, decidir la vía de administración y el seguimiento ambulatorio u hospitalario.

En la actualidad, no hay evidencia clara de que el tratamiento con antibióticos de la presunta ITRI por *M. pneumoniae* sea efectivo. Esta falta de evidencia, sin embargo, puede ser causada por: 1.- la falta de herramientas de diagnóstico adecuadas para diagnosticar infecciones sintomáticas por *M. pneumoniae*, y 2.- la falta de ensayos controlados aleatorios bien diseñados sobre el tratamiento antibiótico para las ITRI por *M. pneumoniae*.

Diferentes guías de práctica clínica, (British Thoracic Society, The Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)), o el consenso español de la SEIP, sugieren la amoxicilina como el tratamiento de primera línea, para los niños de todas las edades en el ámbito ambulatorio. Establecen una serie de recomendaciones para la utilización de otros antibióticos teniendo en cuenta diferentes factores clínicos, epidemiológicos o de respuesta al tratamiento inicial. Así, los macrólidos se recomiendan para el tratamiento de niños en edad escolar y adolescentes en los que se sospeche o se establezca la implicación de patógenos atípicos. Sin embargo, no se abordó el papel de la terapia combinada de betalactámicos/macrólidos en el ámbito ambulatorio.

En algunos trabajos observacionales parece encontrarse una modesta mejoría en los resultados con la monoterapia empírica con macrólidos en los niños mayores de 5 años (Ambrogio et al. 2016 y 2018; Aguilera-Alonso et al.2018). Sin embargo los ensayos clínicos aún no han demostrado ninguna ventaja con la prescripción de macrólidos, ya sean solos o en combinación con los β -lactámicos, sobre todo en los niños más pequeños.

Sigue habiendo escasez de datos específicos y con suficiente evidencia científica para recomendar macrólidos en el tratamiento empírico inicial sin confirmación bacteriológica. Dada la naturaleza en general autolimitada de la enfermedad por *M. pneumoniae* y el transcendental problema del incremento de resistencias, tanto del *M. pneumoniae* como del *S. pneumoniae*, a esta familia de antimicrobianos, se deben de tomar precauciones a la hora de ampliar las recomendaciones sobre su uso (Spuesens et al. 2014).

Hasta la disponibilidad y posible aplicación generalizada de técnicas moleculares rápidas, sobre todo en un contexto ambulatorio, parece adecuado que las pautas actuales limiten el tratamiento con macrólidos para la NAC a niños de cualquier edad, estableciéndolo como segunda opción en el

tratamiento empírico, si no hay respuesta a los antibióticos β -lactámicos de primera línea, o en el caso de la NAC muy grave (Spuesens et al. 2014).

Casos clínicos:

Como reflejo de esta situación descrita, habitual en la práctica diaria en el contexto de la consulta de Atención Primaria, presentamos dos casos clínicos:

1º- Paciente mayor de 5 años con NAC sin confirmación radiológica, de evolución desfavorable con el tratamiento empírico inicial. Desarrollo de manifestaciones extrapulmonares que obligaron a una cobertura antibiótica empírica de amplio espectro, ingreso en la UCI y tratamiento con corticoides e inmunomoduladores, que se utilizan en la encefalitis postinfecciosa o encefalomiélitis aguda diseminada (EMAD).

Se hará una valoración del tratamiento seleccionado y, si este se ajustó a lo recomendado en las guías de práctica clínica actuales.

Se repasará si los hallazgos clínicos iniciales, edad, antecedentes personales y contexto epidemiológico podrían haber sugerido un diagnóstico etiológico diferente, y por lo tanto una diferente decisión terapéutica.

Se examinará si estas decisiones podría haber cambiado la evolución.

Así mismo se valorará la utilidad de las pruebas diagnósticas que se podrían haber solicitado en el planteamiento diagnóstico inicial y cuál hubiese sido su contribución al diagnóstico y optimización del tratamiento.

2º- Paciente menor de dos años con clínica sugestiva de NAC y confirmación radiológica inicial.

La edad se utiliza como factor determinante para plantear el diagnóstico etiológico de sospecha y realizar el manejo terapéutico dirigido siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

La clínica y los signos asociados permiten decidir, además de la selección del tratamiento y dosis, la vía de administración (oral) y el lugar de seguimiento (ambulatoriamente).

El curso de la enfermedad es inicialmente favorable, recayendo en el transcurso del seguimiento. Se planteará en este momento qué posibilidades diagnósticas habrá que considerar, si presenta criterios de derivación hospitalaria, o si es conveniente y factible ampliar el estudio desde la consulta de Atención Primaria, en cuyo caso se decidirá sobre las pruebas a solicitar.

Se aprovechará para examinar la sensibilidad y el valor predictivo de los diferentes test analíticos y microbiológicos disponibles y los realmente accesibles en el ámbito ambulatorio.

Finalmente será necesario optimizar el tratamiento. Con este objetivo se reevaluará el prescrito inicialmente y se planteará otras opciones terapéuticas en función de los datos epidemiológicos, personales del paciente y clínica. Así mismo habrá que decidir cómo y cuándo se harán las modificaciones, bien de forma empírica o tras los resultados de los estudios efectuados.